

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-78277

(43)公開日 平成5年(1993)3月30日

(51)Int.Cl.⁵
C 0 7 C 59/115
C 0 7 B 53/00
57/00
C 0 7 C 51/27
51/43

識別記号 庁内整理番号
8827-4H
C 7419-4H
3 4 6 7419-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4(全3頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-72168

(22)出願日 平成4年(1992)2月24日

(31)優先権主張番号 特願平3-60979

(32)優先日 平3(1991)3月4日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000231109

株式会社日鉱共石

東京都港区虎ノ門二丁目10番1号

(72)発明者 片桐 利真

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 日本
鉱業株式会社内

(72)発明者 古橋 敬三

埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 日本
鉱業株式会社内

(74)代理人 弁理士 並川 啓志

(54)【発明の名称】 3, 3, 3-トリフルオロ乳酸の製造方法及び光学純度の向上法

(57)【要約】

【構成】 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール(以下「T F P G」と称する)を酸化剤を用いて酸化し、3, 3, 3-トリフルオロ乳酸(2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸、以下「T F L A」と称する)を製造する方法で、特には、前記T F P Gとして光学活性体を用い、光学活性なT F L Aを製造する方法及び光学活性なT F L Aをクロロホルム又は塩化メチレンもしくはこれらとエーテルとの混合溶媒を用いて再結晶することからなる光学純度の向上方法。

【効果】 本発明の方法は産業上有用な含フッ素原料と目されるトリフルオロ乳酸を簡便かつ安価に製造することができる。従って、本発明により、従来高価な化合物であったT F L A、特にはこの光学活性体が高純度で、安価に入手でき、このT F L Aを原料とする生理活性物質、機能性有機物等を安価に製造できるようになる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオールを酸化剤を用いて酸化することを特徴とする3, 3, 3-トリフルオロ乳酸の製造方法。

【請求項2】 光学活性な3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオールを酸化剤を用いて酸化することを特徴とする光学活性な3, 3, 3-トリフルオロ乳酸の製造方法。

【請求項3】 酸化剤として硝酸を用いることを特徴とする請求項1又は2に記載の3, 3, 3-トリフルオロ乳酸の製造方法。

【請求項4】 光学活性な3, 3, 3-トリフルオロ乳酸をクロロホルム又は塩化メチレンもしくはこれらとエーテルとの混合溶媒を用いて再結晶することを特徴とする3, 3, 3-トリフルオロ乳酸の光学純度の向上方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬や農薬等の生理活性物質、液晶や界面活性剤等の機能性有機化合物、機能性膜の原料となる高分子化合物等々の原料として有用なトリフルオロ乳酸、特に光学活性なトリフルオロ乳酸の製造方法さらにはこの光学活性なトリフルオロ乳酸の光学純度を向上させる方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 一般に機能性あるいは生理活性を有する既知化合物の水素をフッ素に置き換えた化合物は新しい機能や生理活性を持つことが知られており、そのため既知化合物の原料と類似の含フッ素ビルディングブロックが設計、合成されてきた〔例えば「90年代のフッ素系生理活性物質」石川延男監修シーエムシー社刊(1990)〕。

【0003】 ところで、乳酸は機能性化合物、生理活性化合物の原材料として広く用いられている。そのフッ素置換化合物であるトリフルオロ乳酸も有用な原材料化合物と考えられてきたが、今まで安価で簡便な合成手段がなく、特にその光学活性体の簡便な製造方法が強く求められていた。

【0004】 既知の製造方法の例としてはレズナティ等により提案されたトリフルオロ酢酸とスルホキシドを出発物質とし、数ステップを経て合成する方法がある〔J. Org. Chem., 55, p4216(1990)〕。この方法では、光学活性なスルホキシド等の高価な試薬を必要としており実用的であるとは言い難い。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記のような状況に鑑みてなされたもので、本発明の目的は安価にかつ簡便にトリフルオロ乳酸、特にその光学活性体を製造する方法及びこの化合物の光学純度を向上する方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール(以下「TFPG」と称する)を酸化剤を用いて酸化し、3, 3, 3-トリフルオロ乳酸(2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸、以下「TFLA」と称する)を製造する方法で、特に前記TFPGとして光学活性体を用い、光学活性なTFLAを製造する方法及び光学活性なTFLAをクロロホルム又は塩化メチレンもしくはこれらとエーテルとの混合溶媒を用いて再結晶することからなる光学純度の向上方法である。

【0007】 本発明の出発物質であるTFPGは、3, 3, 3-トリフルオロプロパンを微生物を用いて酸化することにより得られる3, 3, 3-トリフルオロプロパンオキシド(特公昭61-14798号公報参照)を硫酸を用いて加水分解することにより容易に得られる。このようにして得られるTFPGは光学活性体であり、光学純度は75~77%eeであるが、これは再結晶を行うことによりその光学純度を97%ee以上にまで向上できる。

【0008】 TFPGを適当な酸化剤を用いて酸化することによりTFLAとできるが、この場合、上記光学活性体のTFPGを用いると光学活性なTFLAとができる。上記酸化剤としては、硝酸、過マンガン酸カリウム等を例示し得るが、硝酸を用いるのが操作上、簡便で好ましい。硝酸を用いる場合、この濃度は、60%~30%のものが好適であり、この硝酸の量はTFPGに対して0.1~100モル当量を用い得るが、2~4モル当量用いるのが好ましい。

【0009】 この反応では、酸化剤とともに活性化剤を用いると酸化反応を速く進めることができ好ましい。この場合の活性化剤として、金属又は金属塩を用いることができるが、特に銅及びこの塩が好適である。この活性化剤の量は用いる硝酸に対して0.1~1モル%量が好ましい。この活性化剤を用いなくても反応は起こるが、反応開始までに非常に長い誘導期間を必要とする。活性化剤を添加した場合は誘導期間は比較的短かく、特に金属銅を用いた場合、反応は誘導期間なしで開始する。

【0010】 また、この反応は加熱、通常70℃以上にすることで反応が開始する。反応の開始は窒素酸化物ガスの発生により確認できる。しかし、金属銅を活性化剤として用いた場合は、反応を室温で開始、進行させることができるが、室温での反応は、加熱に比べて長い反応時間を必要とする。従って、一般には、60~120℃で反応させることが望ましい。反応中に硝酸の濃度が低下し反応が遅くなることがあるが、この場合は濃硝酸を適量追加し、反応混液中の濃度を調整すると良い。

【0011】 反応の終了は酸化窒素ガスの生成停止、又はNMRによる反応液の分析により容易に確認することができる。また、反応が終了した時点で反応溶液の色は緑色から青色に変化するため、この色の変化によっても

反応の終了を確認することができる。

【0012】反応終了後は、相分離、蒸留、抽出、カラムクロマトグラフィー等の既知の方法の何れか、或いはこれら的方法を組み合わせて、単離、精製すると良い。

【0013】さらに、このような方法により得られた光学活性なTFLAをクロロホルム又は塩化メチレン或いはこれらとエーテルとの混合溶媒を用いて、通常用いられる操作により再結晶することにより光学純度を向上できる。この場合、クロロホルム=エーテル混合溶媒の混合比は100:0~80:20の範囲で、塩化メチレン=エーテル混合溶媒の混合比は100:0~80:20の範囲で適宜選定することができる。

【0014】

【実施例】

(実施例1) 濃硝酸(比重1.42)5ml(76mmol相当)に銅片30mgを加え、銅片を完全に溶解させた。その後、これに光学活性純度が76%eeのTFCG 5g(3.8mmol)を加え、100°Cに加熱した。この条件下で反応を4時間行い、濃硝酸5mlを追加した後、さらに4時間反応を行った。その後、これを室温まで冷却し、NaHCO₃を弱アルカリ性になるまで添加し、10分間攪拌した。次いで、塩酸を添加して酸性にし、エーテルを用いて抽出した。抽出相からエーテルを留去した後、さらに残存する水分を留去し、粗TFLA 4.5g(収率82%)を得た。この粗TFLAを室温で結晶化し、次いで、これを70°C、20mmHgの条件下で昇化し、次の理化学的性質を有する純粋なTFLAを得た。

¹H-NMR (CD₃OD-CDCl₃, δ ppm) ; 4.60 (q, 1H)、5.15 (s, 2H)

IR (neat, cm⁻¹) ; 3200, 1730

MS (rel. Int.) ; 69 (70)、75 (30)、79 (40)、80 (100)、81 (29)、99 (33)、113 (16)、143 (13)

【0015】このTFLAをジアゾメタンを用いてメチルエステル化し、そのメチルエステルをCP-Cyclodex β236Mカラムを用いた光学分割ガスクロマトグラフ法により光学純度を決定した。この結果、エステル化体の光

学純度は76%eeであった。

【0016】(実施例2) 濃硝酸(比重1.42)5mlに、TFCG 5gを加え、100°Cに加温した。おおよそ2時間の誘導期間の後、反応は開始した。そのままさらに2時間加熱し、濃硝酸5mlを追加し、さらに4時間反応を行った。その後、実施例1と同様の後処理を行った。TFLAは収率60%で得られ、同時に原料のTFCGが30%回収された。

【0017】(実施例3) 実施例1の方法で得られた光学純度が76%eeのTFLAを沸点近くまで加温したクロロホルムに加え、混在しているTFLAの結晶が溶解するまでエーテルを添加した。その後、この溶液を-78°Cまで冷却し、TFLAを晶出させ、ろ別した。この操作により得られた結晶TFLAの光学純度は95%eeまで向上した。

【0018】また、上記クロロホルムに代えて、塩化メチレンを用いて上記と同様の操作により再結晶した結果、光学純度は90%eeとなった。

【0019】尚、上記クロロホルムに代えて、ヘキサンを用いて上記と同様の操作を行ったが、溶媒が二相に分離し、また冷却しても結晶が析出しなかった。

【0020】(実施例4) 硝酸(比重1.36)16ml中に、銅60mgを溶かし込み、氷冷し、そこへ6.5g(5.0mmol)の3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールを加え、7日間攪拌した。その後、実施例1と同様の後処理を行なったところ、目的物であるトリフルオロ乳酸が収率63%で得られた。

【0021】

【発明の効果】以上説明したように本発明の方法は、産業上有用な含フッ素原料と目されるトリフルオロ乳酸を簡便かつ安価に製造することができる。従って、本発明により、従来高価な化合物であったTFLA、特にこの光学活性体が高純度で、安価に入手でき、このTFLAを原料とする生理活性物質、機能性有機物等を安価に製造できるようになる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5

C 0 7 C 51/47

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所